

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Gebrauchsmusterschrift
10 DE 299 10 726 U 1

51 Int. Cl.⁶: B 01 D 15/08
G 01 N 30/06
G 01 N 30/32

21 Aktenzeichen: 299 10 726.4
22 Anmeldetag: 14. 6. 99
47 Eintragungstag: 2. 9. 99
43 Bekanntmachung
im Patentblatt: 7. 10. 99

(3)

Entf. A 1, 2, 4 ~~A 1, 2, 4~~ Betr. ~~A 1, 2, 4~~ 1, 2, 6, 7

65 Innere Priorität:

198 26 761. 4

12. 06. 98

73 Inhaber:

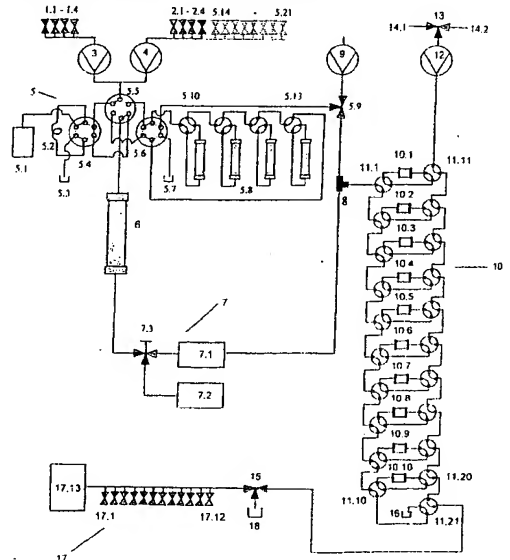
AnalytiCon AG Biotechnologie-Pharmazie, 10589
Berlin, DE

74 Vertreter:

Patentanwälte Gulde Hengelhaupt Ziebig, 10785
Berlin

54 Vorrichtung zur flüssig-chromatographischen Trennung von Stoffgemischen unter Druck

- 57 Vorrichtung zur flüssigchromatographischen Trennung von Stoffgemischen unter Druck, bestehend aus
- einem Probeaufgabensystem (5)
 - Pumpen (3, 4, 9, 12)
 - einem Detektionssystem (7)
 - einer Fraktionsausgabereinrichtung (17)
 - einer Rechneinheit
 - Mehr-Wege-Ventilen,
- dadurch gekennzeichnet, daß nur eine Trennsäule (6) und eine Festphasenextraktionseinheit (10) druckstabil gekoppelt sind.



DE 299 10 726 U 1

DE 299 10 726 U 1

B 14.06.99
GULDE HENGELHAUPT ZIEBIG
PATENTANWÄLTE
European Patent Attorneys
Berlin - München

GULDE HENGELHAUPT ZIEBIG Lützowplatz 11-13, 10785 Berlin

Klaus W. Gulde, Dipl.-Chem.
Jürgen D. Hengelhaupt, Dipl.-Ing. *
Dr. Marlene K. Ziebig, Dipl.-Chem.
Dieter A. Dimper, Dipl.-Ing. *

Lützowplatz 11-13
D-10785 Berlin
Tel.: 030/264 13 30
Fax: 030/264 18 38
e-mail: PatentAttorneys.GHZ@t-online.de

Unser Zeich./our reference
GM25499DE-Gu
Ihr Zeich./your reference

Datum/date
Berlin, 10.06.1999

AnalytiCon AG
Biotechnologie Pharmazie -
Tegeler Weg 33

10589 Berlin

Vorrichtung zur flüssig-chromatographischen Trennung
von Stoffgemischen unter Druck

B 14.05.99

1

5

Beschreibung

- 10 Die Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung zur flüssigchromatographischen Trennung von Stoffgemischen unter Druck gemäß den Oberbegriffen der Ansprüche 1 und 10.
- 15 Die Auftrennung von aus organischen Bestandteilen bestehenden Stoffgemischen erfolgt seit längerer Zeit mittels Flüssigchromatographie insbesondere der Hochdruckflüssigkeitschromatographie. Die Gründe sind im wesentlichen in der Anwendungsbreite und der
- 20 Universalität sowie in der Robustheit der Methode zu sehen, da praktisch jedes organische Substanzgemisch auftrennbar und detektierbar ist. Die Probeaufgabe und der eigentliche chromatographische Prozess selbst sind weitestgehend automatisiert. Jedoch existieren im
- 25 Bereich der Aufarbeitung von bereits getrennten Fraktionen, insbesondere bei semipräparativen oder präparativen Trennungen, nur sehr unbefriedigende Lösungen. Fraktionssammler sind zwar in der Lage die von der Trennsäule eluierenden Peaks nach Peakerkennung
- 30 zusammen, aber es bleibt das Problem, daß die getrennten Verbindungen in hoher Verdünnung und in oftmals sehr großen Lösungsmittelvolumina vorliegen, aus denen sie z.B. durch Vakuumdestillation reisoliert werden müssen. Da gegenwärtig die Flüssig-
- 35 chromatographie nahezu ausschließlich an Umkehrphasen-Materialien mit organisch/wässrigen Eluenten unter Pufferzusatz durchgeführt wird, ergibt sich zusätzlich die Schwierigkeit, daß auch die zugesetzten

B 14.08.99

5 Puffersubstanzen wieder vom gewünschten Produkt
abgetrennt werden müssen.

Da bei einer derartigen Probenaufarbeitung viele
manuelle Schritte notwendig werden, ist diese Methodik
10 häufig sehr personal- und zeitaufwendig und stellt
deshalb den eigentlichen geschwindigkeitsbestimmenden
Schritt bei der chromatographischen Trennung von
Gemischen dar, besonders immer dann, wenn nicht nur
eine sondern mehrere oder alle Komponenten einer
15 Mischung isoliert werden sollen.

Bei der Isolierung biologisch aktiver Substanzen aus
natürlichen Extrakten ist diese wirtschaftliche
Problematik besonders augenfällig anzutreffen.

20

So ist in der DE 196 41 210 A1 eine Vorrichtung und ein
Verfahren auf HPLC-Basis zur Trennung hochkomplexer
Substanzgemische beschrieben, mit denen eine Trennung
dieser Substanzgemische vollautomatisch innerhalb ein
25 bis zwei Tagen möglich sein soll. Dadurch wäre es
denkbar, daß bei günstiger Infrastruktur, also das
Vorhandensein entsprechender Testsysteme verbunden mit
einer Strukturaufklärung, innerhalb von zwei bis drei
Tagen eine Identifizierung der wirksamen Komponente
30 eines Extraktes zu ermöglichen. Die beschriebene
Vorrichtung besteht aus mindestens zwei
Trennsäuleneinheiten, die mit mindestens zwei
Festphasenextraktionseinheiten und drei Pumpeneinheiten
gekoppelt sind, deren Zusammenwirken mittels einer
35 Rechneinheit gesteuert werden kann. Eine
Probenaufgabe ist hier nachteiliger Weise nur mit einer
sogenannten Probenaufgabesäule möglich. Das erfordert
eine umfangreiche Probenvorbereitung, denn die Probe
muß mit der stationären Phase der Trennsäule im

- 5 flüssigen Zustand gemischt werden und anschließend
einrotiert werden.

Eine Auftrennung eines Probengemisches dauert auf Grund
der Komplexität der beschriebenen Vorrichtung
10 mindestens 24 Stunden. Ebenfalls nachteilig ist, daß
die Ausgabe der getrennten Fraktionen nur mittels eines
Fraktionssammlers möglich ist. Weniger komplexe
Stoffgemische können mit dieser Anlage nachteiliger-
weise nur mit dem gleichen Aufwand getrennt werden.
15 Eine Verringerung der Trennzeit ist nicht möglich.

Auch bei der Abtrennung von nur einer Substanz aus
einem Substanzgemisch ist bei dieser Vorrichtung eine
Aufwands- und Trennzeitverringerung nicht möglich

20

Der Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, eine
Vorrichtung zur flüssig- chromatographischen Trennung
von verschiedenartigen Stoffgemischen unter Druck
anzubieten, mit denen eine Trennung, Aufarbeitung bzw.
25 Isolierung des Stoffgemisches und der getrennten Proben
bei weniger komplexen Stoffgemischen in einer kürzeren
Zeit und mit geringerem Aufwand erreicht werden kann.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt mit dem kennzeichnenden
30 Teil des Anspruches 1.

Die Erfindung ermöglicht die vollautomatische
Aufarbeitung und Auftrennung von Proben in praktisch
acht Stunden. Das führt zu einer bedeutenden Personal-,
35 Zeit- und Kosteneinsparung. Bei hoher Trennleistung und
geringer Trennzeit weist die erfindungsgemäße
Vorrichtung eine hohe Kompaktheit, eine wenig
raumbeanspruchende Form und eine hohe universelle
Anwendbarkeit auf. Die hohe universelle Anwendbarkeit

B 14.06.99

4

5 der erfindungsgemäßen Vorrichtung ergibt sich insbesondere aus den Weiterbildungen der Unteransprüche.

10 So ist es möglich, daß die Proben wahlweise in flüssiger Form über eine Probeaufgabeschleife in Verbindung mit einem präparativen Autosampler oder über eine Niederdruckventilreihe aufgegeben werden können und alternativ auch eine oder mehrere Probeaufgabesäulen für eine feste Aufgabe einsetzbar
15 sind. Erfindungsgemäß wird das mit den Weiterbildungen der Ansprüche 4 und 6 erreicht, daß zwischen dem Probeaufgabesystem und der Trennsäule ein Mehr-Wege-Ventil, angeordnet und dadurch der wahlweise oder gleichzeitige Anschluß von Probeaufgabesäulen, einer
20 Probeaufgabeschleife und einer Niederdruckventilreihe möglich wird, was die universelle Anwendbarkeit bei kompakter, platzsparender Bauweise der erfindungsgemäßen Vorrichtung vorteilhafterweise unterstreicht.

25 Ein weiterer Vorteil besteht in der Möglichkeit des gleichzeitigen oder alternativen Einsatzes unterschiedlicher Detektorsysteme. Das wird ermöglicht durch die erfindungsgemäßen Ausbildungen der Vorrichtung gemäß der Ansprüche 5 und 7. Ein
30 unmittelbar nach der Trennsäule angeordnetes Mehr-Wege-Ventil erlaubt den Anschluß dieser unterschiedlich arbeitenden Detektoren.

Gemäß der Weiterbildung des Anspruches 9 ist ebenso die
35 wahlweise oder gleichzeitige Verwendung von Fraktionssammlern und Fraktionierventilen möglich, so daß auch beim Anfall größerer Mengen von getrennten Substanzen der automatische Betrieb effektiv geführt werden kann.

5

Ein weiterer wesentlicher Vorteil der erfindungsgemäßen Vorrichtung besteht darin, daß durch die Anordnung eines 4-Wege-Ventils im Endbereich der Festphasenextraktionseinheit gemäß den erfindungsgemäßen
10 Ausbildungen des Anspruches 2 unerwünschte Fraktionen nicht über die Festphasenextraktionseinheit geführt sondern direkt in den Abfall gespült werden. Dadurch wird Zeit gespart und der Aufwand gesenkt.

15 Die Ansprüche 3 und 8 betreffen die Weiterbildung hinsichtlich der möglichen Zahl der Fraktioniersäulen, die in der Festphasenextraktionseinheit angeordnet sein können. Theoretisch kann deren Anzahl unbegrenzt sein. Praktisch hat sich jedoch gezeigt, daß bereits zwei
20 Fraktioniersäulen für verschiedene Anwendungen, insbesondere auch bedingt durch die dadurch mögliche kompakte Bauweise, ausreichend sind. Zehn bis fünfzig Fraktioniersäulen sind optimal, wenn kompliziertere und normalerweise manuell durchgeführte Probenauf-
25 arbeiten notwendig werden.

Die Ausgestaltungen gemäß der Ansprüche 10 bis 13 zeigen verschiedene vorteilhafte Möglichkeiten der Anordnung von Mehr-Port-Mehr-Positionsventilen auf, die
30 ansteuerbar mit den Fraktioniersäulen der Festphasenextraktionseinheit verbunden sind und die gemäß Anspruch 11 mit T-Stücken kombiniert werden. Damit können sowohl die Kosten der Herstellung als auch der Service-Aufwand gesenkt werden.

35

Die Weiterbildung gemäß Anspruch 14 stellt aufgrund der Anordnung von zwei ansteuerbaren Vier-Wege-Ventilen pro Fraktioniersäule die robustere Variante dar. Der

B 14.05.99

5 Ausfall eines Ventiles beeinträchtigt die Funktionsfähigkeit der Anlage nur gering.

Die Erfindung wird anhand einer Zeichnung näher erläutert. Es zeigen

10

Fig. 1 eine schematische Darstellung der Vorrichtung mit einer Trennsäule und einer Festphasenextraktionseinheit,

Fig. 2 eine schematische Darstellung mit 13-Port-12-Positionsventilen,

15

Fig. 3 eine schematische Darstellung mit nur zwei Festphasenextraktionssäulen beim Beladen der ersten Säule (10.1) und

Fig. 4 eine schematische Darstellung mit nur zwei Festphasenextraktionssäulen beim Freispülen der ersten Säule (10.1).

20

Die zu trennende Probe wird über ein Probeaufgabesystem 5 einer Trennsäule 6 zugeführt. In Fig. 1 sind mehrere Varianten der Probeaufgabe dargestellt. Die Probeaufgabe kann wahlweise über eine Niederdruckventilreihe 5.14 bis 5.21 oder über eine Probeaufgabeschleife 5.2 in Verbindung mit einem präparativen Autosampler 5.1 oder über ein oder mehrere Probenaufgabesäulen 5.8 erfolgen. Die Umschaltung zwischen Probeaufgabesäulen 5.8 und Probeaufgabeschleife 5.2 erfolgt über ein 2-mal-3-Wege-Ventil 5.5. Die Probeaufgabeschleife 5.2 wird über ein 6-Wege-Ventil 5.4 vom Autosampler 5.2 auf die Trennsäule 6 umgeschaltet. Überschüssiges Probematerial gelangt in Abfallbehälter 5.3. Über ein 3-Wege-Ventil 5.9 und ein 6-Wege-Ventil 5.6 werden die Probeaufgabesäulen 5.8 mit Wasser entlüftet bevor sie über das 6-Wege-Ventil 5.6 und das 2-mal-3-Wege-Ventil

35

5 5.5 mit der Trennsäule 6 verbunden werden. Die
Probeaufgabesäulen 5.8 werden jeweils über 4-Wege-
Ventile 5.10 bis 5.13 mit dem Eluentenstrom verbunden.
Pumpe 3 und Pumpe 4 dient dem Fahren eines Gradienten,
wobei die Pumpe 3 eine wäßrigen Pufferlösung über
10 Ventile 1.1 bis 1.4 und die Pumpe 4 organischer
Lösungsmittel über die Ventile 2.1 bis 2.4 fördert.

Nach Probeaufgabe über das Probeaufgabesystem 5 tritt
das Gemisch in eine Trennsäule 6 ein. Die Trennsäule 6
15 ist mit einem Trennmateriale gefüllt, das eine
Umkehrphasenchromatographie ermöglicht. In einem
Detektionssystem 7 werden die von der Trennsäule 6
eluierenden Komponenten detektiert und mit einer
Software aufgezeichnet. Ein steuerbares Ventil 7.3 zur
20 Flußaufteilung ermöglicht dabei sowohl den Einsatz von
auf einem Durchflußmeßprinzip basierenden Detektoren
7.1 (z.B. UV, Fluoreszenz), als auch den Einsatz von
Detektoren 7.2, bei denen die Probe bei der Messung
verändert und dadurch zerstört wird (z.B.
25 massenselektiver Detektor, Lichtstreuendetektor). Durch
diese Schaltung wird der Anschluß aller denkbaren HPLC-
Detektionssysteme möglich.

Die Komponenten gelangen zu einem T-Stück 8. Hier wird
30 über eine Pumpe 9 Wasser zum Eluenten dosiert und
dadurch die Polarität der Lösung erhöht. Anschließend
wird dieses Eluat zu einer Festphasenextraktionseinheit
10, die zwanzig 4-Wege-Ventile 11.1 bis 11.20 aufweist,
geschaltet. Dabei extrahiert das Säulenmaterial die
35 Komponenten aus dem Eluat. Die Steuerung der 4-Wege-
Ventile 11.1 bis 11.20 erfolgt entweder durch
Peakerkennung des Detektionssystems 7, durch eine
Zeitsteuerung oder durch eine Kombination von beiden.
Die 4-Wege-Ventile 11.1 bis 11.10 werden von dem

B 14.06.99

5 Steuerungsprogramm so gesteuert, daß, wenn die erste
Fraktioniersäule 10.1 der Festphasenextraktionseinheit
10 beladen ist, mit Hilfe einer Pumpe 12 über einen
Ventilanschluß 14.1 eines 3-Wege-Ventils 13 und des 4-
Wege-Ventils 11.11 Wasser auf die Fraktioniersäule 10.1
10 gegeben wird, um die Komponenten und die Säule von
restlichem Puffer freizuspülen. Die freigespülte
wäßrige Pufferlösung wird über weitere 4-Wege-Ventile
11.12 bis 11.21 und ein 3-Wege-Ventil 15 in einen
Abfallbehälter 18 überführt.

15 Anschließend wird ein organisches Lösungsmittel (hier
Methanol) mit Hilfe der Pumpe 12 über einen Anschluß
14.2 des 3-Wege-Ventils 13 und über das entsprechende 4-
Wege-Ventil 11.11 auf die erste Fraktioniersäule 10.1
20 gefördert und die dort eluierten Komponenten werden
über die 4-Wege-Ventile 11.12 bis 11.21 und das 3-Wege-
Ventil 15 in den Fraktionssammler 17.13 bzw. in (eine
anderen Variante) die Fraktionierventile 17.1 bis 17.12
gefördert.

25 Die freigespülte Fraktioniersäule 10.1 der
Festphasenextraktionseinheit 10 wird mit Wasser über
den Anschluß 14.1 des 3-Wege-Ventils 13 und das 4-Wege-
Ventil 11.11 mittels Pumpe 12 für die nächste
30 Fraktionierung konditioniert. Der dabei anfallende
Abfall wird über die 4-Wege-Ventile 11.12 bis 11.21 und
das 3-Wege-Ventil 15 in den Abfallbehälter 18
ausgespült.

35 Während diese Vorgänge an der ersten Fraktioniersäule
10.1 der Festphasenextraktionseinheit 10 ablaufen,
werden bereits weitere Komponenten nacheinander auf den
übrigen Fraktioniersäulen 10.2-10.10 adsorbiert,
gereinigt und schließlich in die Fraktionsaus-

gabereinheit 17 eingebracht und diese Fraktioniersäulen 10.2-10.10 ebenfalls für die Aufnahme weiterer Probenfraktionen konditioniert. Auf diese Weise können mehr als zehn Fraktionen bearbeitet werden. Desweiteren stehen virtuell mehr als zehn Fraktionssäulen zur Verfügung, weil auf Fraktioniersäulen 10.1-10.10 der Festphasenextraktionseinheit 10 fraktioniert wird, während gleichzeitig andere Fraktioniersäulen 10.1-10.10 gespült, konditioniert und damit für eine weitere Fraktionierung vorbereitet werden. Ein 4-Wege-Ventil 11.21 ermöglicht, daß unerwünschte Fraktionen nicht über die Festphasenextraktionseinheit 10 prozessiert werden müssen und zum Fraktionssammler 17.13 oder den Fraktionierventilen 17.1-17.12 geführt werden, sondern direkt in den Abfallbehälter 16 gespült werden können. Dadurch wird Zeit und Lösungsmittel eingespart und nur die interessierenden Komponenten werden gesammelt.

In Fig. 2 ist eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung dargestellt. Anstelle der beispielsweise 10 Festphasenextraktionssäulen 10.1 bis 10.10, die über 4-Wege-Ventile 11.1 bis 11.21 mit dem Flüssigkeitsstrom verbunden sind (Fig. 1), sind hier 12 Festphasenextraktionssäulen 10.1 bis 10.12 vorgesehen, die über T-Stücke 23.1 bis 23.24 und 4 13-Port-12-Positionsventile 19, 20, 21 und 22 mit dem Flüssigkeitsstrom verbunden sind. Vor der Festphasenextraktionseinheit 10 ist zusätzlich ein Hochdruck-3-Wege-Ventil 25 in Verbindung mit einem Abfallbehälter 18a angeordnet. Dort hinein gelangt Abfall aus Spülschritten der Trennsäule 6 und Fraktionen, die nicht auf die Festphasenextraktionseinheit 10 geschaltet werden sollen. Die Komponenten gelangen nach Trennung in der Trennsäule 6 und Detektion im Detektionssystem 7 zum T-Stück 8. Hier

B 14.05.99

10

5 wird über eine Pumpe 9 Wasser zum Eluenten dosiert und
dadurch die Polarität der Lösung erhöht. Dieses Eluat
wird anschließend zu der Festphasenextraktionseinheit
10, die in dieser Variante vier 13-Port-12-
Positionsventile 19, 20, 21 und 22 sowie 24 T-Stücke
10 23.1 bis 23.24 aufweist, geschaltet. Weitere Varianten
mit anderen Ventilen, z. B. vier 17-Port-16-
Positionsventilen, sowie Varianten mit vier Mehr-Port-
Mehr-Positionsventilen anderer Zahl ist ebenso denkbar.
Die Vorteile dieser Ausgestaltung liegen insbesondere
15 darin, daß anstelle von 21 4-Wege-Ventilen vier 13-
Port-12-Positionsventile, 24 T-Stücke und ein
Hochdruck-3-Wege-Ventil benötigt werden. Dies ist
erheblich preisgünstiger und die Bauweise ist
kompakter.

20

In der Festphasenextraktionseinheit 10 extrahiert das
Säulenmaterial die Komponenten aus dem Eluat. Die
Steuerung des 13-Port-12-Positionsventils 24 erfolgt
entweder durch Peakerkennung des Detektionssystems 7,
25 durch eine Zeitsteuerung oder durch eine Kombination
von beiden.

Die erste Festphasenextraktionssäule 10.1 wird über 13-
Port-12-Positionsventil 19 und T-Stück 23.1 beladen.
Die 13-Port-12-Positionsventile 19, 20, 21 und 22
30 werden von dem Steuerungsprogramm so gesteuert, daß,
wenn die erste Festphasenextraktionssäule 10.1 der
Festphasenextraktionssäuleneinheit 10 beladen ist, mit
Hilfe einer Pumpe 12 über den Anschluß 14.1 des 3-Wege-
Ventils 13, das 13-Port-12-Positionsventil 20 und das
35 T-Stück 23-13 Wasser auf diese Festphasenextraktions-
säule gegeben wird, um die Komponenten und die Säule
von restlichem Puffer freizuspülen (Fig. 2). Diese
restliche wässrige Pufferlösung wird über das weitere
T-Stück 23-1, 13-Port-12-Positionsventil 21 und das 3-

B 14.06.99

11

5 Wege-Ventil 15 in den Abfallbehälter 18 ausgespült.
Anschließend wird ein organisches Lösungsmittel (z. B.
Methanol) mit Hilfe der Pumpe 12 über den Anschluß 14.2
des 3-Wege-Ventils 13 und über das entsprechende 13-
Port-12-Positionsventil 20 und T-Stück 23.13 auf die
10 erste Festphasenextraktionssäule gefördert und die dort
eluierten Komponenten werden über das T-Stück 23.1, 13-
Port-12-Positionsventil 21 und das 3-Wege-Ventil 15 in
den Fraktionssammler oder die Fraktionierventile 17
gefördert. Die freigespülte Festphasenextraktionssäule
15 wird mit Wasser über den Anschluß 14.1 des 3-Wege-
Ventils 13, 13-Port-12-Positionsventil 20 und das T-
Stück 23.13 mittels Pumpe 12 für die nächste
Fraktionierung konditioniert. Der dabei anfallende
Abfall wird über T-Stück 23.1, 13-Port-12-
20 Positionsventil 21 und das 3-Wege-Ventil 15 in den
Abfallbehälter 18 ausgespült.

Während alle diese Vorgänge an der ersten Festphasen-
extraktionssäule 10.1 ablaufen, werden bereits weitere
Komponenten nacheinander auf den übrigen Festphasen-
25 extraktionssäulen 10.2 bis 10.12 adsorbiert, gereinigt
und schließlich auf den Fraktionssammler 17.3 oder die
Fraktionierventile 17.1 bis 17.12 gegeben und diese
Festphasenextraktionssäulen 10.2 bis 10.12 ebenfalls
für die Aufnahme weiterer Fraktionen konditioniert.

30

Durch diesen zyklischen Betrieb können beliebig viele
Fraktionen bearbeitet werden, weil virtuell mehr als 12
Festphasenextraktionssäulen 10.1 bis 10.12 zur
Verfügung stehen.

35

Fraktionen, die nicht auf die Festphasenextraktions-
säuleneinheit 10 gegeben werden sollen, können über das
3-Wege-Ventil 25 direkt in den Abfall 18 oder über 13-
Port-12-Positionsventile 19 und 20 direkt zum

- 5 Fraktionssammler 17.13 bzw. auf die Fraktionierventile
17 überführt werden.

In Fig. 3 und Fig. 4 sind weitere Ausgestaltungen der
Erfindung aufgezeigt. Anstelle der beispielsweise 10
10 Festphasenextraktionssäulen 10.1 bis 10.10, die über 21
4-Wege-Ventile 11.1 bis 11.21 mit dem Flüssigkeitsstrom
verbunden sind wie es Fig. 1 zeigt, hat diese Variante
nur noch zwei Festphasenextraktionssäulen 10.1 und
10.2, die über ein 10-Port-2-Positionsventil 24 mit dem
15 Flüssigkeitsstrom verbunden sind. Die Vorteile dieser
Varianten bestehen darin, daß statt 21 4-Wege-Ventile
11.1 bis 11.21 (Fig. 1) nur ein 10-Port-2-
Positionsventil 24 benötigt wird. Statt zehn
Festphasenextraktionssäulen 10.1 bis 10.10 werden nur
20 zwei Festphasenextraktionssäulen 10.1 und 10.2
benötigt. Das ist ebenfalls erheblich preisgünstiger
und die Bauweise ist kompakter. Diese Variante ist
sowohl für analytische als auch für präparative
Anwendung geeignet.

25

Die getrennten Komponenten gelangen zum T-Stück 8. Hier
wird über die Pumpe 9 Wasser zum Eluenten dosiert und
dadurch die Polarität der Lösung erhöht. Anschließend
wird dieses Eluat zu einer Festphasenextraktionseinheit
30 10, die in dieser Variante ein 10-Port-2-
Positionsventil 24 aufweist, geschaltet. Dabei
extrahiert das Säulenmaterial die Komponenten aus dem
Eluat. Die Steuerung des 10-Port-2-Positionsventils 24
erfolgt zeitgesteuert. Die Länge des Schaltintervalls
35 orientiert sich an der Größe und Kapazität der
Festphasenextraktionssäulen und dem Zeitbedarf für das
Spülen, Eluieren und Equilibrieren der Festphasen-
extraktionssäulen.

5 Fig. 3 zeigt das Beladen der Festphasenextraktionssäule
10.1 über das 10-Port-2-Positionsventil 24.
Anschließend wird das 10-Port-2-Positionsventil 24 von
dem Steuerungsprogramm umgeschaltet, so daß mit Hilfe
der Pumpe 12 über den Ventilanschluß 14.1 des 3-Wege-
10 Ventils 13 Wasser auf diese Festphasenextraktionssäule
10.1 gegeben wird, um die Komponenten und die
Festphasenextraktionssäule 10.1 von restlichem Puffer
freizuspülen (siehe Fig. 4). Diese restliche wässrige
Pufferlösung wird über das 10-Port-2-Positionsventil 24
15 und das 3-Wege-Ventil 15 in den Abfallbehälter 18
ausgespült. Anschließend wird ein organisches
Lösungsmittel (z. B. Methanol) mit Hilfe der Pumpe 12
über den Ventilanschluß 14.2 des 3-Wege-Ventils 13 und
über das 10-Port-2-Positionsventil 24 auf die erste
20 Festphasenextraktionssäule 10.1 gefördert und die dort
eluierten Komponenten werden über das 10-Port-2-
Positionsventil 24 und das 3-Wege-Ventil 15 in den
Fraktionssammler 17 oder die Fraktionierventile 17.1
bis 17.12 gefördert. Die freigespülte Festphasen-
25 extraktionssäule 10.1 wird mit Wasser über den
Ventilanschluß 14.1 des 3-Wege-Ventils 13 und das 10-
Port-2-Positionsventil 24 mittels der Pumpe 12 für die
nächste Fraktionierung konditioniert. Der dabei
anfallende Abfall wird über das 10-Port-2-
30 Positionsventil 24 und das 3-Wege-Ventil 15 in den
Abfallbehälter 18 ausgespült.
Während alle diese Vorgänge an der ersten Festphasen-
extraktionssäule ablaufen (Fig. 4), wird bereits
weiteres Eluat auf der Festphasenextraktionssäule 10.2
35 adsorbiert. Nun wird erneut das 10-Port-2-
Positionsventil 24 geschaltet und die auf Festphasen-
extraktionssäule 10.2 adsorbierte Fraktion wird
gereinigt und schließlich auf den Fraktionssammler 17
oder die Fraktionierventile 17.1 bis 17.12 gegeben und

B 14.08.99

14

- 5 die Festphasenextraktionssäule 10.2 ebenfalls für die Aufnahme weiterer Fraktionen konditioniert, während gleichzeitig auf die Festphasenextraktionssäule 10.1 Eluat adsorbiert wird.
- 10 Durch diesen zyklischen Betrieb können beliebig viele Fraktionen bearbeitet werden, weil virtuell mehr als zwei Festphasenextraktionssäulen zur Verfügung stehen.

Aufgrund des kurzen Zwischenparkens auf den

15 Auffangssäulen kann über ein Computerprogramm an Hand der mit den Detektoren 7 aufgenommenen Chromatogramme und Spektren entschieden werden, ob eine gerade in der Festphasenextraktionssäule adsorbierte Fraktion zum Fraktionssammler bzw. zu den Fraktionierventilen 17

20 weitergeleitet wird oder in den Abfall 18 gespült wird. Diese Möglichkeit ist besonders wichtig, wenn die Anlage zur Aufreinigung von Syntheseprodukten aus der kombinatorischen Chemie Verwendung findet.

25

Bezugszeichenliste

10	1.1 - 1.4	Niederdruckventilreihe
	2.1 - 2.4	Niederdruckventilreihe
	3	Pumpe
	4	Pumpe
	5	Probeaufgabesystem
15	5.1	Autosampler
	5.2	Probeaufgabeschleife
	5.3	Abfallbehälter
	5.4	6-Wege-Ventil
	5.5	2-mal-3-Wege-Ventil
20	5.6	6-Wege-Ventil
	5.7	Abfallbehälter
	5.8	Aufgabesäule
	5.9	3-Wege-Ventil
	5.10 - 5.13	4-Wege-Ventil
25	5.14 - 5.21	Niederdruckventilreihe
	6	Trennsäule
	7	Detektionssystem
	7.1	Detektor
	7.2	Detektor
30	7.3	Ventil
	8	T-Stück
	9	Pumpe
	10	Festphasenextraktionseinheit
	10.1 - 10.10	Fraktioniersäule
35	11.1 - 11.21	4-Wege-Ventile
	12	Pumpe
	13	3-Wege-Ventil
	14.1 - 14.2	Ventilanschluß
	15	3-Wege-Ventil

B 14.08.99

16

5	16	Abfallbehälter
	17	Fraktionsausgabeeinrichtung
	17.1 - 17.12	Fraktionierventil
	17.13	Fraktionssammler
	18	Abfallbehälter
10	18a	Abfallbehälter
	19	13-Port-12-Positionsventil
	20	13-Port-12-Positionsventil
	21	13-Port-12-Positionsventil
	22	13-Port-12-Positionsventil
15	23.1 - 23.24	T-Stück
	24	10-Port-2-Positionsventil
	25	Hochdruck-3-Wege-Ventil

Schutzansprüche

- 10 1. Vorrichtung zur flüssigchromatographischen Trennung
von Stoffgemischen unter Druck, bestehend aus
- einem Probeaufgabensystem (5)
 - Pumpen (3, 4, 9, 12)
 - einem Detektionssystem (7)
- 15 - einer Fraktionsausgabeeinrichtung (17)
- einer Rechneinheit
 - Mehr-Wege-Ventilen,
- dadurch gekennzeichnet, daß
- 20 nur eine Trennsäule (6) und eine
Festphasenextraktionseinheit (10) druckstabil
gekoppelt sind.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1,
- 25 dadurch gekennzeichnet, daß
- im Endbereich der Festphasenextraktionseinheit (10)
ein mit der Festphasenextraktionseinheit (10), der
Fraktionsausgabeeinrichtung (17) und dem
Abfallbereich (16) eine Verbindung herstellbares
- 30 Mehr-Wege-Ventil (11.21) angeordnet ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 2,
- dadurch gekennzeichnet, daß
- 35 die Festphasenextraktionseinheit (10) mindestens
zwei Fraktioniersäulen (10.1, 10.2) aufweist.

- 5 4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß
zwischen dem Probeaufgabesystem (5) und der
Trennsäule (6) ein Mehr-Wege-Ventil (5.5)
angeordnet ist.
- 10
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, daß
zwischen der Trennsäule (6) und dem Detektorsystem
15 (7) ein Mehr-Wege-Ventil (7.3) angeordnet ist.
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, daß
20 das Probeaufgabesystem (5) eine
Niederdruckventilreihe (5.14 bis 5.21), eine
Probeaufgabeschleife (5.2) oder/und eine oder
mehrere Probeaufgabesäulen (5.8) aufweist.
- 25
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Detektionssystem (7) ein Detektor (7.1), wie
UV- oder Fluoreszenzdetektor, und/oder einen
30 massenselektive oder Lichtstreu-Detektor (7.2)
aufweist.
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
35 dadurch gekennzeichnet, daß
die Festphasenextraktionseinheit (10) zwischen 10
und 50 Fraktioniersäulen (10.x) aufweist.

- 5 9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Fraktionsausgabeeinrichtung (17) Fraktions-
sammeler (17.13) und/oder Fraktionierventile (17.1
bis 17.12) aufweist.
- 10
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Fraktioniersäulen (10.x) der Festphasen-
extraktionseinheit (10) mit mindestens einem Mehr-
15 Port-Mehr-Positionsventil (19, 20, 21, 22, 24)
ansteuerbar verbunden sind.
- 20 11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Mehr-Port-Mehr-Positionsventile (19, 20, 21,
22) pro Fraktioniersäule (10.x) über zwei T-Stücke
(23) miteinander ansteuerbar verbunden sind.
- 25
12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet, daß
vier 13-Port-12-Positionsventile (19, 20, 21, 22)
über 24 T-Stücke (23.1 - 23.24) mit zwölf
30 Fraktioniersäulen (10.1 - 10.12) ansteuerbar
verbunden sind.
- 35 13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet, daß
ein 10-Port-2-Positionsventil (24) mit zwei
Fraktioniersäulen (10.1 und 10.2) ansteuerbar
verbunden sind.

B 14.08.99

20

5

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Fraktioniersäulen (10.x) mit je zwei Vier-Wege-
Ventilen ansteuerbar verbunden sind.

10

B 14.08.99

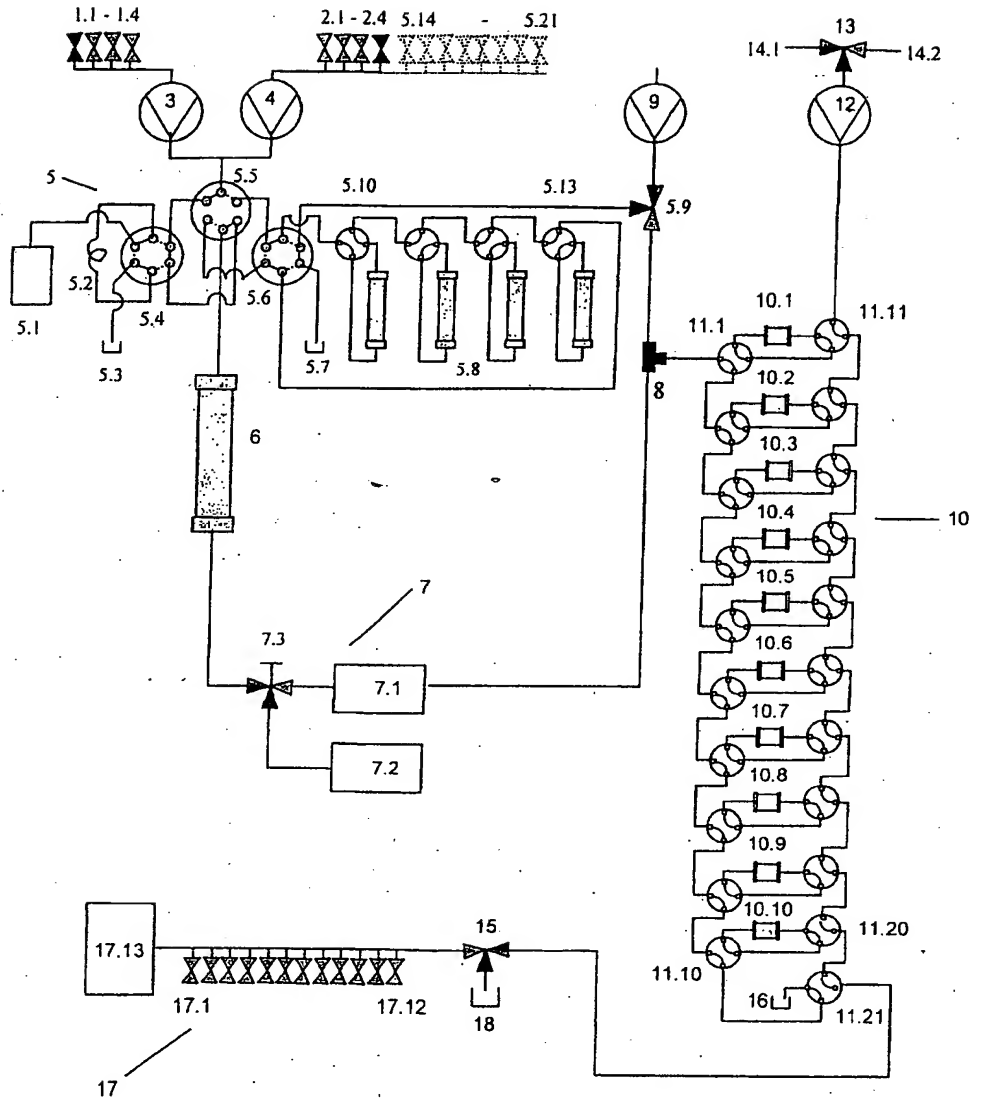


Fig. 1

0 14.08.99

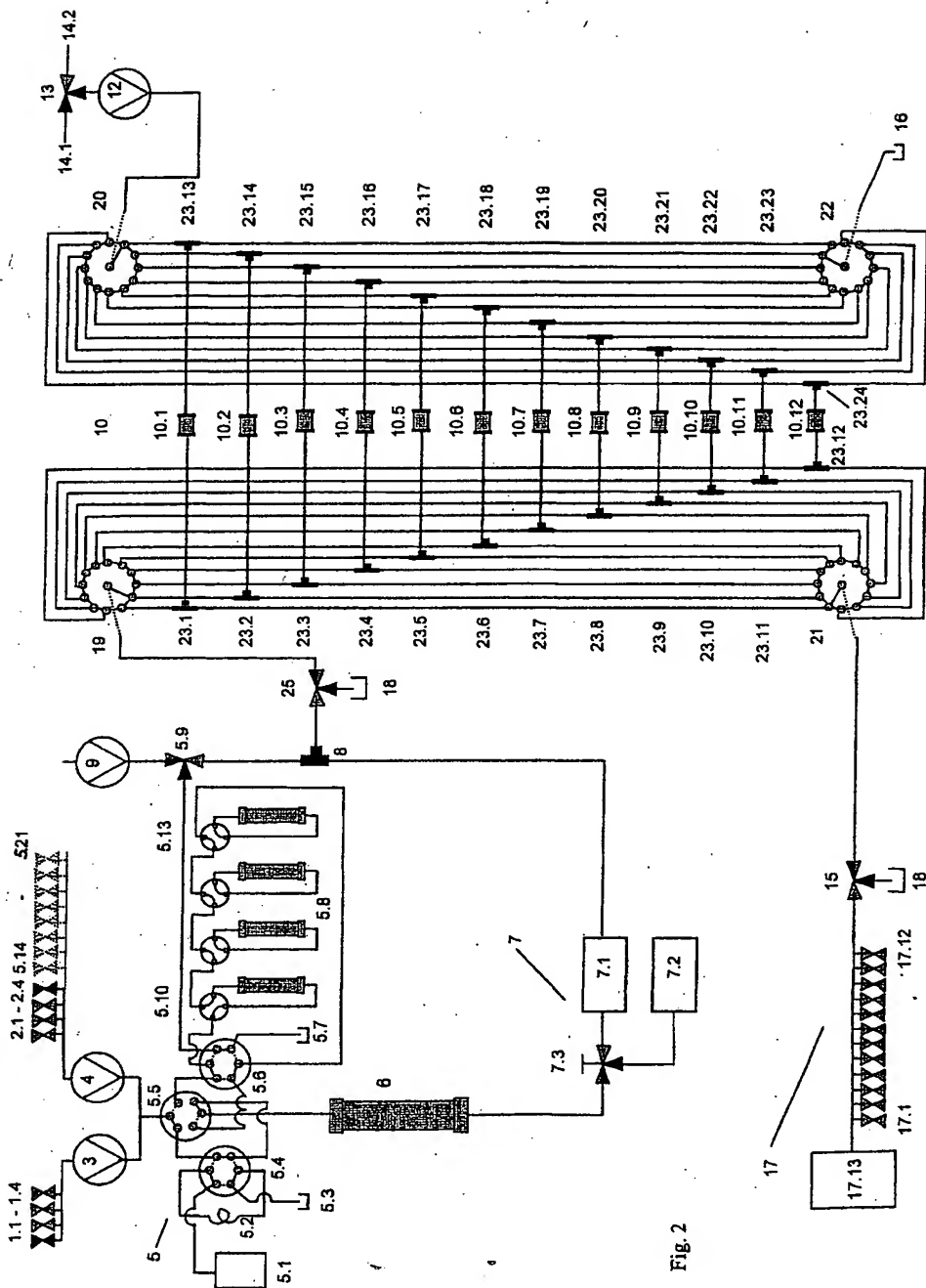


Fig. 2

B 14.06.99

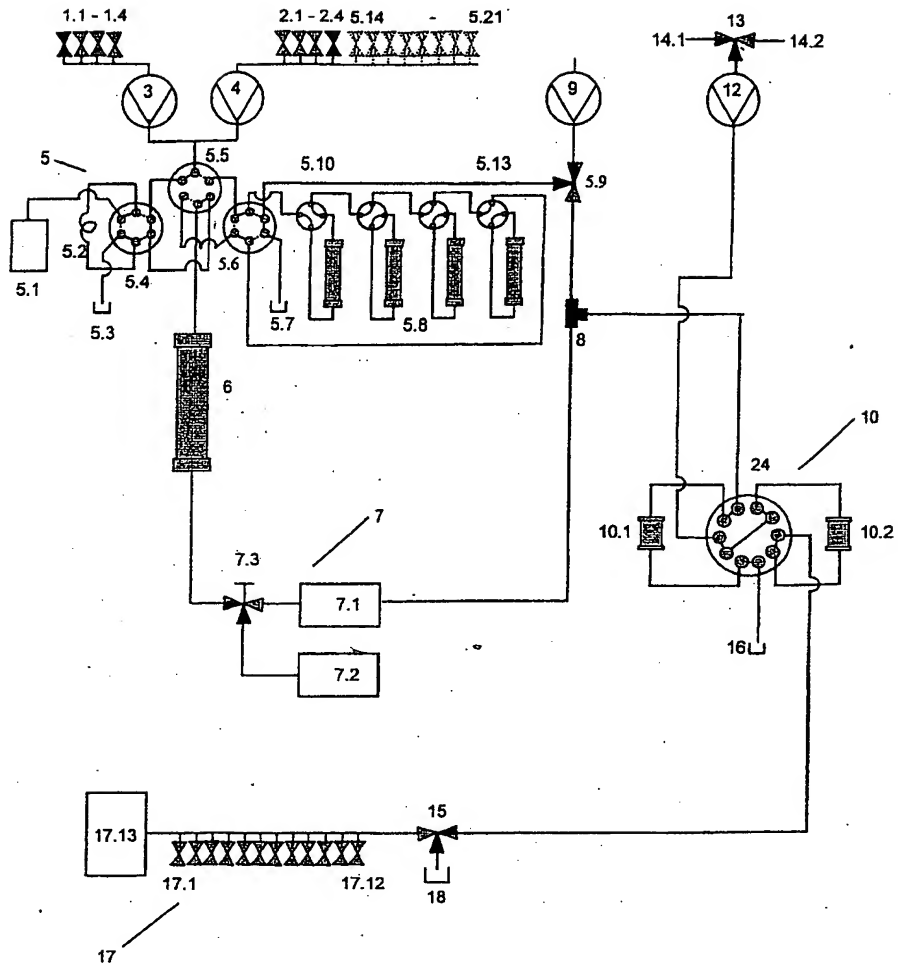


Fig. 3

B 14.08.99

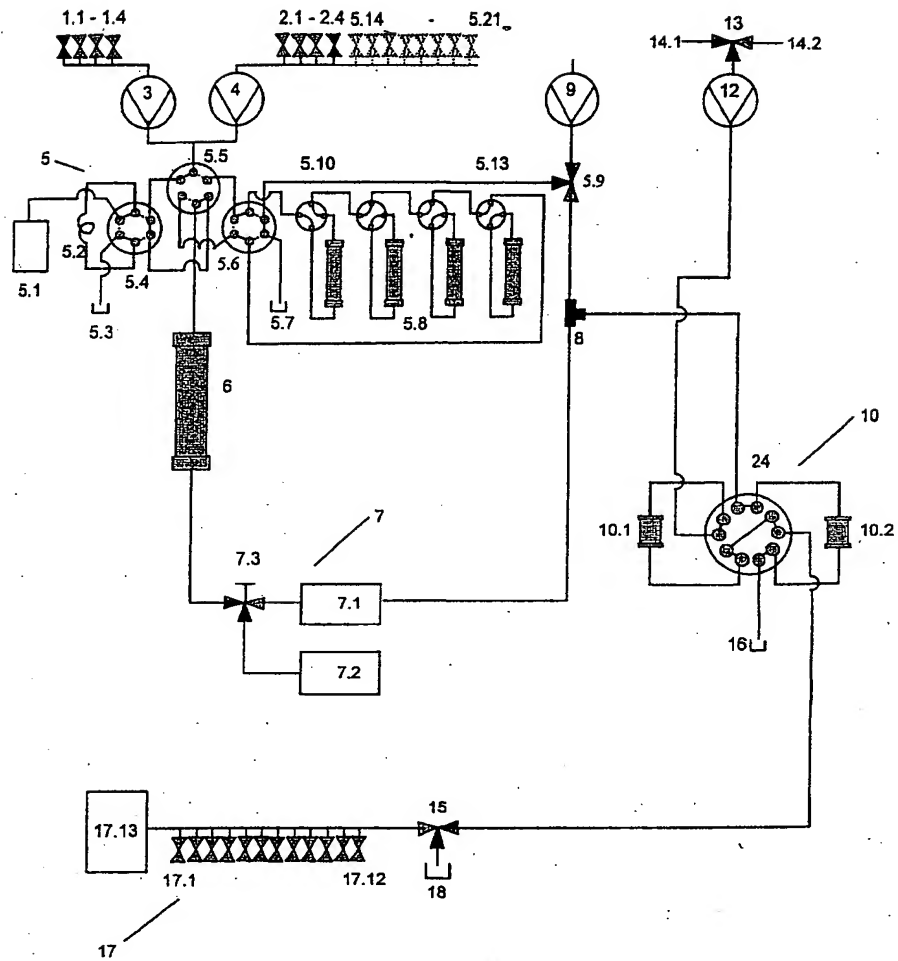


Fig. 4